



R E V I S T A M É D I C A
PANACEA

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA. ICA, PERÚ

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"

p-ISSN 2223-2893

e-ISSN 2225-6989

VOLUMEN 13 NÚMERO 1

PUBLICACION CUATRIMESTRAL

ENERO - ABRIL

2024

ARTÍCULO DE REVISIÓN:

Emergencias asociadas a la paratiroides: una revisión narrativa

Parathyroid-associated emergencies: a narrative review

AUTOR:

Jorge Fernando Miño Bernal

Juan Santiago Serna Trejos

Stefanya Geraldine Bermúdez Moyano

Brian José Gómez Martínez

Diego Gerardo Prado Molina

REVISTAS.UNICA.EDU.PE

INDEXADA EN:



Publicación cuatrimestral destinada a la difusión del conocimiento y producción científica en el campo de la salud por medio de la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión, reporte de casos y cartas al editor.



Emergencias asociadas a la paratiroides: una revisión narrativa

Parathyroid-associated emergencies: a narrative review

Miño-Bernal Jorge Fernando^{1,a}, Serna-Trejos Juan Santiago^{2,b}, Bermúdez-Moyano Stefanya Geraldine^{1,c}, Gómez-Martínez Brian José^d, Prado-Molina Diego Gerardo^{3,e}.

- Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia.
- Clínica Imbanaco, Unidad de cuidado intensivo. Cali, Colombia.
- Unidad de terapia de reemplazo renal - Tequendama. Cali, Colombia.
- Médico Urgenciólogo, Especialista en medicina crítica y cuidado intensivo. <https://orcid.org/0000-0003-0513-9370>

- Médico Epidemiólogo, Doctorando en Salud Pública. <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>
- Médico asistencial de la unidad de cuidado intensivo. <https://orcid.org/0000-0002-2259-6517>
- Médico Internista, Especialista en medicina crítica y cuidado intensivo. <https://orcid.org/0000-0002-1896-1016>
- Médico Epidemiólogo. <https://orcid.org/0000-0002-5402-8856>

DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v13i1.568>

Correspondencia:

Nombre: Juan Santiago Serna Trejos
Dirección: Cra. 109 #22 -00, Cañasgordas, Cali, Valle del Cauca
Teléfono: +57 25240007
Correo electrónico:
juansantiagosernatrejos@gmail.com

Contribuciones de autoría:

JFMB y JSST han contribuido de forma similar en la idea original, diseño del estudio, recolección y análisis de la bibliografía, redacción del borrador, redacción del artículo y aprobación de la versión final. SGBM; BJGM y DGPM han participado en la concepción y diseño del artículo, el análisis e interpretación de datos, la redacción del artículo, la revisión crítica del artículo y la aprobación de la versión final.

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador- redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Conflicto de intereses: no existen conflictos de intereses del autor o autores de orden económico, institucional, laboral o personal.

Financiamiento:

Autofinanciado.

Cómo citar:

Miño-Bernal Jorge Fernando, Serna-Trejos Juan Santiago, Bermúdez-Moyano Stefanya Geraldine, Gómez-Martínez Brian José, Prado-Molina Diego Gerardo. Emergencias asociadas a la paratiroides: una revisión narrativa. Rev méd panacea 2024;13(1):28-38. DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v13i1.568>

Recibido: 24 - 01 - 2024
Aceptado: 08 - 02 - 2024
Publicado: 12 - 04 - 2024

RESUMEN

La atención médica de urgencia relacionada con la glándula paratiroidea abarca una amplia gama de enfermedades, cuyo denominador común son los trastornos del metabolismo del calcio. La glándula paratiroides desempeña un papel fundamental en la regulación de los niveles de calcio en el cuerpo y cualquier disfunción de esta pequeña glándula puede tener un impacto significativo en la homeostasis del calcio y, por lo tanto, en la salud ósea. Una de las afecciones más comunes asociadas con la glándula paratiroidea es el hipoparatiroidismo. Esta enfermedad se caracteriza por una disminución de la producción de hormona paratiroidea, lo que conduce a niveles anormalmente bajos de calcio en la sangre. El hipoparatiroidismo puede tener presentaciones clínicas variadas y complejas, con síntomas que van desde convulsiones hasta problemas dermatológicos como la psoriasis, pasando por complicaciones cardíacas y neuromusculares como arritmias, laringoespasmos, cataratas, papiledema, tetania y miopatías, entre otras. El conocimiento de estos trastornos es necesario para brindar una atención médica eficaz y mejorar la calidad de vida de los pacientes enfermos. Por tanto, es necesario aclarar que las emergencias paratiroides representan una amplia gama de trastornos que afectan la homeostasis del calcio y la salud ósea, de los cuales el hipoparatiroidismo es un excelente ejemplo. El tratamiento de estos trastornos varía según la causa y la gravedad, y su conocimiento es esencial para los médicos de diversas especialidades y entornos clínicos, ya que su impacto se extiende a áreas críticas de la atención sanitaria. **Palabras clave:** Glándulas Paratiroides; Urgencias Médicas; Manejo de la Enfermedad.

ABSTRACT

Emergency medical care related to the parathyroid gland encompasses a wide range of diseases, the common denominator of which is disorders of calcium metabolism. The parathyroid gland plays a critical role in regulating calcium levels in the body, and any dysfunction of this small gland can have a significant impact on calcium homeostasis and, therefore, bone health. One of the most common conditions associated with the parathyroid gland is hypoparathyroidism. This disease is characterized by a decreased production of parathyroid hormone, leading to abnormally low levels of calcium in the blood. Hypoparathyroidism can have varied and complex clinical presentations, with symptoms ranging from seizures to dermatological problems such as psoriasis, to cardiac and neuromuscular complications such as arrhythmias, laryngospasms, cataracts, papilledema, tetany and myopathies, among others. Knowledge of these disorders is necessary to provide effective medical care and improve the quality of life of sick patients. Therefore, it is necessary to clarify that parathyroid emergencies represent a wide range of disorders that affect calcium homeostasis and bone health, of which hypoparathyroidism is an excellent example. Treatment of these disorders varies according to cause and severity, and knowledge of them is essential for clinicians in various specialties and clinical settings, as their impact extends to critical areas of health care. **Key words:** Parathyroid Glands; Emergencies; Disease Management.

INTRODUCCIÓN

El calcio es el catión más abundante del cuerpo humano, compone aproximadamente 1 gramo del peso corporal, del cual el 99% hace parte de la fase mineral del hueso en forma de cristales de hidroxapatita. El 1% restante se encuentra en el líquido extracelular, sangre y tejidos blandos. El calcio sérico está ligado a proteínas (principalmente albumina) en un 40%, a aniones como citrato, sulfato o fosfato en un 9% o en un estado ionizado 33%. Siendo el calcio ionizado (biológicamente activo) la forma viable para la activación de procesos fisiológicos esenciales, sus valores normales son 4,6 – 5,0 mg/dl y 1,15 a 1,25 mmol/L(1–4) . El calcio además de contribuir en la rigidez y densidad ósea también ejerce acciones sobre la función neuromuscular, la cascada de coagulación, la permeabilidad celular, la activación enzimática, el funcionamiento hormonal y la muerte celular programada (5,6).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura utilizando términos como: "Parathyroid Gland*"; "Gland, Parathyroid"; "Emergencias"; "Therapeutic*" y "Treatment*", así como sinónimos, tanto en inglés como en español, que se combinaron con los operadores booleanos "AND"; "OR" y "NOT" en los motores de búsqueda y bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE, hasta septiembre de 2023. Como criterio de inclusión, se definió que cualquier artículo relacionado con aspectos fisiopatológicos, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de emergencias asociadas a la paratiroides, posteriormente se dio prioridad a los estudios de índole originales y a las revisiones sistemáticas con análisis estadístico tipo metaanálisis y revisiones no sistemáticas. Además, estos debían estar disponibles en texto completo. También se incluyeron artículos con información relevante sobre conceptos generales acerca de la paratiroides. Como criterios de no inclusión, se estableció que no se considerarían los artículos publicados en un idioma distinto al español y al inglés. Teniendo en cuenta la amplitud del tema y la gran variedad de publicaciones, se incluyeron los artículos publicados entre el 2000 y el 2023, con una revisión del título y el resumen de todos ellos. También se consideraron otras referencias de utilidad para la discusión de conceptos generales. Se seleccionaron inicialmente un total de 80 artículos y posteriormente se aplicaron criterios de inclusión quedando disponibles 36 artículos para la revisión. Las estimaciones estadísticas y cálculos asociados encontrados se expresaron en sus medidas de asociación causal y medidas de tendencia central, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR), Odds ratio (OR) o Hazard ratio (HR).

RESULTADOS

Homeostasis del calcio

Absorción

Durante el periodo paleolítico, el contenido de calcio en la dieta ha sido calculado en 1798,9 mg/día. Durante los periodos mesolítico y neolítico disminuye 30% y 50% respectivamente, debido a cambios en la ingesta de calcio, actividad física, consumo de proteínas, micronutrientes, fibra, sodio y grasas.

Así, la ingesta de calcio es la única forma para que los humanos puedan adquirir este importante elemento. La absorción de calcio depende de muchos factores como edad, genética, dieta, comorbilidades, raza, y medicamentos. Los mecanismos para asegurar una adecuada absorción son a través dos modelos: transcelular y otro paracelular. Donde absorción transcelular: implica la acción del duodeno y parte del yeyuno, mientras que la absorción paracelular: ocurre en el intestino delgado y en menor grado en el colon.

Anatomía de las glándulas paratiroides

Son estructuras en forma de "lentejas" con un peso aproximado de 35 mg cada una. Existen cuatro glándulas, dos en cada lóbulo tiroideo, irrigadas por las arterias tiroideas inferiores (7–10).

Las glándulas poseen dos tipos de células: Células principales que secretan hormona paratiroidea o parathormona (PTH) y las células oxifílicas: con una función desconocida.

PTH: es un polipéptido de 84 aminoácidos con una vida media de 5 minutos: cuya función es la regulación de los niveles de calcio y fosfato. La secreción es determinada por los niveles de calcio ionizado sérico, detectado por el receptor sensible al calcio (CaSR), ubicado en la superficie de la glándula paratiroidea. La activación de este receptor tipo proteína G resulta en la inhibición de la liberación de PTH, reduciendo los niveles de calcio sérico. La PTH se secreta de 3 formas distintas: secreción tónica, cambios circadianos (máxima secreción en la mañana y baja en la noche) y pulsatilidad (forma impredecible más de 10 veces al día) (11).

Los efectos del calcio en el hueso y el papel de la parathormona (PTH)

La disminución del calcio extracelular ocasiona en minutos un incremento de la producción de PTH ocasionando aumento de la concentración de calcio, y mediante un mecanismo de feed back negativo disminución en la secreción de PTH (1,5,10).

Los mecanismos en los que está involucrada la PTH son:

- A nivel óseo: la PTH ejerce una acción bifásica en los niveles séricos de calcio. Inicialmente existe un aumento de los niveles de calcio sérico en cuestión de minutos a medida que la PTH se une a las bombas de membrana osteocítica; ejerciendo una salida de calcio del espacio entre osteoclastos y osteoblastos al espacio extracelular. La segunda fase ocurre después de algunos días actuando sobre el hueso cortical; aumentando la actividad osteoclástica de forma indirecta. Por otro lado, la PTH posee receptores sobre osteoblastos que liberan citoquinas, las cuales promueven mayor número osteoclastos, estimulando su actividad y generando una mayor resorción ósea (1).

- La PTH actúa sobre el túbulo proximal, la porción ascendente del asa de Henle y el túbulo contorneado distal, promoviendo la reabsorción rápida de calcio. La reabsorción de calcio en el riñón se modula mediante PTH, 1,25(OH)2D3 y estrógenos; reduciendo la expresión de los niveles de TRPV5, calbindina D28k, PMCA1b y NCX1 en las células renales (4,5).
 - Permite la conversión de calcidiol a 1,25(OH)2D3 mediante la síntesis de la enzima 1 α - hidroxilasa aumentando la secreción gastrointestinal de calcio, además la PTH inhibe la 24-hidroxilasa responsable de la inactivación del calcitriol (2,10).
 - Inhibe la absorción renal de fosfato a nivel del túbulo proximal, actuando sobre el cotransportador sodio-fosfato (7,12).
- Esta respuesta fisiológica se puede resumir en la (Figura 1):

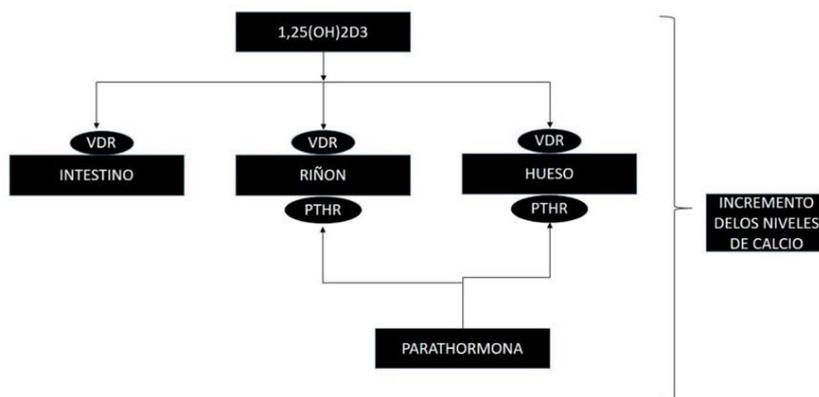


Figura 1. Fisiología del calcio en el hueso y el papel de la paratohormona. - Elaboración propia.

Descripción: Ante la presencia de hipocalcemia la 1,25(OH)2D3 y la hormona paratiroidea (PTH) actúan para mantener la homeostasis de calcio. La 1,25(OH)2D3 que es la forma activa de la vitamina D, actúa como ligando del receptor de la vitamina D (VDR) aumentando la absorción de calcio intestinal. Por otro lado, si estos mecanismos no son suficientes, entonces la 1,25(OH)2D3 y la PTH actúan mediante los receptores de PTH (PTHR) incrementando la resorción ósea y la reabsorción renal (7,13).

La patología paratiroidea: se clasifica como hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo:

Hipoparatiroidismo

Se caracteriza por hipocalcemia, hipofosfatemia, hipocalciuria y niveles bajos de PTH (disminución de su síntesis, resistencia periférica, o limitación para la secreción) (14–16). Se encuentra principalmente en pacientes postquirúrgicos o como complicación de una condición médica.

Epidemiología

El hipoparatiroidismo postquirúrgico es la causa más frecuente, no existe consenso en su definición, pero la BAETS (British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons) la define como niveles de calcio menores de 2,1 mmol/L medidos en el primer día postoperatorio; mientras que The European Society of Endocrinology la define como hipocalcemia y niveles de PTH anormalmente bajos. Las American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) y la American College of Endocrinology (ACE): definen el hipoparatiroidismo temporal de larga data con un punto de corte de 12 meses con un calcio ionizado <1,15 mmol/L (17–22).

Según estas definiciones en un metaanálisis que abarco 115 estudios, la incidencia de pacientes con hipocalcemia temporal fue 27% y de larga data fue 1%(22). Un estudio escandinavo multicéntrico (n= 3660) reporto una tasa del 4,4% posterior a cirugía tiroidea bilateral (10). La prevalencia identificada en un estudio danés (1988 – 2012) y en un estudio americano, fue de 22 por cada 100.000 habitantes; otras cohortes como la noruega reportan 64 por cada 100.000 habitantes (23–29).

Etiología

Como se mencionó previamente la causa más común de hipoparatiroidismo es iatrogénica, por remoción glandular, o limitación en el aporte sanguíneo. Menos frecuentes son la exposición a radiación, infiltración metastásica, y el depósito de hierro o cobre en la enfermedad de Wilson (15).

Las causas genéticas identificadas son el Síndrome de DiGeorge (Síndrome velocardiofacial) caracterizado por la delección del cromosoma 22q11 incluyendo el gen *TBX1* que ocasionaría un defecto en la formación del 3, 4 y 5 arcos branquiales resultando en hipoparatiroidismo, defectos cardiacos, paladar hendido, defectos faciales, renales, oculares, agenesia de timo y de paratiroides. La asociación displasia renal – hipoacusia – hipoparatiroidismo contempla una mutación autosómica dominante que reduce el factor transcripcional *GATA 3*, que es esencial en el desarrollo paratiroideo, renal y de la vesícula ótica (30). Los síndromes Kenny – Caffey (baja estatura, anomalías óseas, oculares) y Sanjad - Sakati (baja estatura, anomalías faciales y retraso mental), se asocian con mutaciones autosómicas recesivas del gen *TBCE* ligado al ensamblaje de microtúbulos en diferentes tejidos. Dentro de los defectos del DNA mitocondrial resaltan el síndrome MELAS, el síndrome de deficiencia proteica (MTPDS) y el síndrome Kearns – Sayre. La hipocalcemia hipercalcúrica familiar: es una forma heredada de hipoparatiroidismo donde existe una mutación autosómica dominante del gen que codifica el *CaSR* con una mayor hipersensibilidad al calcio con una disminución a la mitad del set-point de la PTH, lo que

ocasiona que esta hormona se suprima de forma inadecuada ante niveles bajos de calcio. El hipoparatiroidismo familiar puede ocurrir como resultado de la mutación autosómica recesiva del gen AIRE (autoinmune regulator), esta condición puede ser aislada o como parte del síndrome poliglandular tipo 1: que se manifiesta como candidiasis mucocutánea persistente, hipoparatiroidismo en el 80% de los casos, y enfermedad de Addison, asociándose otras manifestaciones la presencia de diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo, anemia perniciosa, hepatitis, atrofia ovárica, keratitis, vitiligo y alopecia. Menos frecuentes son las mutaciones de la PTH, de los genes de la CaSR y de gen GCMB (glial cells missing homolog) (31–37).

Pseudohiperparatiroidismo

Se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia aumento en la resistencia a la PTH con una adecuada síntesis y secreción de esta. Notamos niveles elevados de PTH con una mutación del gen GNAS que conlleva al déficit de la subunidad alfa de la proteína G (receptora) del túbulo renal proximal, la cual permite el adecuado acople de la PTH al adenilato ciclasa y su posterior formación de AMPc como segundo mensajero (16).

Tipos de Pseudohiperparatiroidismo

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1 a: mutación de GNAS de herencia materna, osteodistrofia de Albright y resistencia a otro tipo de hormonas como TSH, GHRH, FSH, LH

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1b: resistencia aislada a la PTH, y otros tipos de osteodistrofia

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1c: es una variante del tipo 1a con resistencia a otras hormonas, deficiencia de la porción alfa de la proteína G.

Condrodisplasia letal de Blomstrand: es una condición autosómica recesiva letal, debido a la mutación del receptor PTH.

Pseudopseudohipoparatiroidismo: mutación de GNAS de herencia paterna (38).

Diagnósticos diferenciales

La enfermedad renal crónica, la pancreatitis aguda, la alcalosis, la sepsis, el embolismo graso, la hipomagnesemia, el síndrome de malabsorción, la terapia anticonvulsivante, y la anticoagulación con heparina. En su mayoría son reversibles (16,17,22).

Manifestaciones clínicas secundarias a hipocalcemia

Según órganos y sistemas de la siguiente manera:

- Neurológico: convulsiones, calcificaciones, parkinsonismo, distonía, síndrome de Fahr, ansiedad, depresión.
- Renal: nefrocalcinosis, urolitiasis, enfermedad renal crónica
- Cardiovascular: arritmias, cardiopatía dilatada asociada a hipocalcemia, QT prolongado
- Respiratorio: Laringoespasma
- Sistema oftalmológico: cataratas, papiledema
- Dermatológico: psoriasis, onicolisis, piel seca
- Ocular: Cataratas, papiledema
- Osteomuscular: tetania, miopatía, espondiloartropatía, Signos de Chevostek, Trousseau (17,37).

Los laboratorios muestran hipocalcemia y niveles de fosfato normales – elevados. El calcio total se debe corregir según los niveles de albumina de la siguiente forma:

Calcio total corregido = Calcio actual + 0,8 (mg/dl) (4 - Albumina (g/dl)). Se deben medir los niveles de magnesio y de vitamina D los cuales contribuyen a la reducción de los niveles de calcio. La función renal se debe valorar con una recolección de orina de 24 horas identificando hipocalcemia hipercalcúrica (16).

Manejo

Hipocalcemia aguda:

Aunque el hipoparatiroidismo es un desorden crónico, se puede manifestar hipocalcemia de forma aguda, en pacientes con consecuencias tempranas de cirugía cervical anterior, cambios en la necesidad de vitamina D o mala adherencia al tratamiento. Los signos clínicos de hipocalcemia aguda abarcan desde parestesias leves hasta convulsiones o laringoespasma. El manejo urgente es el uso de gluconato de calcio IV en dos pasos (39–43):

1. 1- 2 gramos de gluconato de calcio al 10% que contiene 90 a 180 mg de calcio elemental en 100 cc de dextrosa al 5% en 10 a 20 minutos, y posteriormente
2. Infusión lenta de gluconato de calcio de 1 a 2 mg kilo hora de calcio elemental durante un periodo de 6 a 12 horas

El objetivo de la terapia es mantener los niveles de calcio total entre 8.0 y 10.0 mg/dl, o calcio ionizado 1,1 y 1,3 mmol/L (44–48).

Otras medidas incluyen

- Monitorización de calcio iónico
- Monitorización de la función renal
- Evitar hiperventilación
- Evitar hipotermia
- Evitar acidosis

El manejo de hipoparatiroidismo crónico se hace con suplementos orales de calcio como carbonato de calcio y citrato de calcio; dieta baja de fosfato; vitamina D o sus análogos; suplemento de magnesio buscando una secreción normal de PTH y diuréticos tiazídicos más restricción de sodio para lograr reducir los niveles de calcio urinario. Estos esquemas de tratamiento se resumen en la Tabla 1 (48–51).

Tabla 1. Manejo del hipoparatiroidismo crónico.

CALCIO ORAL	DOSIS
Carbonato de calcio	1g – 9g de calcio elemental/día en 2 a 4 dosis
Citrato de calcio	1g – 9g de calcio elemental/día en 2 a 4 dosis
PREPARACION DE VITAMINA D	
Ergocalciferol o Colecalciferol	Lograr niveles de 25 Hidroxivitamina D >30 ng/ml
Calcitriol	0,25 a 2 mcg día
Alfacalcidiol	0,5 a 4 mcg día
DIURETICOS TIAZIDICOS	
Hidroclorotiazida	12,5 a 100 mg/día
Clortalidona	25 a 100 mg/día
Indapamina	1,25 a 5 mg día

Fuente: Elaboración propia

A futuro se considerará el uso de análogos de PTH, los cuales en estudios preliminares reducen la excreción de calcio (48–51).

Hiperparatiroidismo

En el contexto de un servicio de urgencias Lindner y colaboradores publicaron en el American Journal of Emergency Medicine en el año 2013 un estudio con 14984 pacientes, de los cuales 0,7% presentaban hipercalcemia con un valor medio de calcio de 2,64 mmol/L; de los cuales el 44% se asociaban a malignidad y el 20% a hiperparatiroidismo (12% secundario y 8% primario) (52).

Definición

Hiperparatiroidismo primario: hipercalcemia secundaria a secreción inapropiadamente elevada de PTH

Hiperparatiroidismo secundario: Ante la presencia de hipocalcemia crónica, la PTH se eleva como forma compensatoria sin anomalías paratiroides intrínsecas. Siendo el déficit de Vitamina D y la falla renal las dos causas principales.

Hiperparatiroidismo terciario: es una condición donde la hiperplasia paratiroidea progresa a hipersecreción autonómica, con una secreción excesiva de PTH a pesar de altas concentraciones de calcio (53).

Pseudohiperparatiroidismo ectópico

Es debido a la secreción de PTH por órganos diferentes a la paratiroides, es notable en los carcinomas de pulmón, mama, páncreas, esófago y riñón (15).

El hiperparatiroidismo persistente: consiste en la evidencia bioquímica de hiperparatiroidismo demostrada 6 meses posteriores a paratiroidectomía.

El hiperparatiroidismo recurrente: consiste en la evidencia bioquímica de hiperparatiroidismo demostrado después de 6 a 12 meses posteriores a paratiroidectomía (54,55).

Epidemiología

En Latinoamérica la información disponible es escasa, un estudio reportó que la mitad de los pacientes con hipoparatiroidismo primario eran asintomáticos, mientras que el 44% presentaban urolitiasis. Sin embargo, en un estudio de 2013 reportó que la mayoría eran pacientes asintomáticos. Europa: En Suecia y Dinamarca la incidencia es mayor que en el resto de los países de la región debido a estudios de tamizaje y por lo tanto mayor detección. La incidencia en la Gran Bretaña se estima ser 25 por cada 100.000 habitantes e incrementa con la edad, con una edad promedio de 55 años. Su prevalencia es del 0.1 a 0.4 %, siendo la causa más frecuente de hipercalcemia en el paciente ambulatorio (53,56,57).

Hiperparatiroidismo primario

Se caracteriza por hipercalcemia con una sobreproducción de PTH. Las células paratiroides detectan cambios en el CaSR, cuando es estimulado por concentraciones elevadas de calcio, bloqueando la secreción de PTH. En el hiperparatiroidismo primario este mecanismo de feed back negativo se altera y continúa la secreción anormal de PTH a pesar de hipercalcemia persistente (53,56,57). La concentración de 1,25 – dihidroxivitamina D se asocia de forma inversa con la secreción de PTH (52).

En la mayoría de los casos las células paratiroides producen PTH debido a su gran sensibilidad a la concentración de calcio sérico (adenoma hiperparatiroideo) o en el contexto de una estimulación secundaria crónica, mutaciones somáticas, o estimulación de líneas germinales. Una de las complicaciones más frecuentes es la urolitiasis, donde la hipercalcemia se debe a una carga filtrada de calcio que excede la capacidad renal. El hiperparatiroidismo primario es debido a un adenoma paratiroideo benigno, que abarca el 80% de los pacientes. Siendo el 20% restante evidente en enfermedades multiglandulares (en su mayoría una hiperplasia paratiroidea de 4 glándulas). El cáncer paratiroideo es raro y abarca el 1% de los casos (53,56).

Adenoma paratiroideo: existe una gran asociación entre adenoma paratiroideo y carcinoma papilar tiroideo. Clínicamente son asintomáticos con una relación hombre mujer 1:3. El adenoma paratiroideo se presenta como una glándula aumentada de tamaño, manteniendo una forma normal, existiendo una correlación positiva entre tamaño y peso y severidad de la hiperfunción de esta neoplasia. El adenoma posee una capsula delgada en el 60% de los casos, es de coloración marrón y suave; con crecimiento abundante y homogéneo de células principales. No se presenta lobulación de la glándula, y existe aumento en la vascularización con microhemorragias (11,58).

Diagnósticos diferenciales

La radiación externa, hipercalcemia por malignidad (pulmón, mieloma múltiple, renal, mama, colorrectal, y próstata), déficit de vitamina D, el síndrome de Leche-álcali, enfermedades granulomatosas, la enfermedad de Paget, la enfermedad de Addison, la toxicidad por albumina, la inmovilidad prolongada, la exposición iatrogénica a litio y a tiazídicos (25-29).

Los síndromes genéticos descritos son la neoplasia endocrina múltiple MEN 1, 2 a y 4, el hiperparatiroidismo familiar aislado, la hipercalcemia hipercalcémica familiar y el hipoparatiroidismo neonatal severo (59,60).

Presentación clínica

La presentación clínica más común es el estado asintomático, detectado mediante un tamizaje bioquímico. Sin embargo, pueden manifestarse según órganos y sistemas de la siguiente manera(38,61):

- Neurológico: Debilidad, hipotonía de musculatura de miembros inferiores proximales; debilidad, psicosis, cambios cognitivos, depresión, disminución de la concentración y confusión.
- Renal: polidipsia, poliuria, falla renal, nefrolitiasis, acidosis tubular renal, diabetes insípida
- Cardiovascular: hipertensión (que no mejora a pesar de paratiroidectomía), calcificación valvular, bradiarritmias, prolongación del QT
- Hematológico: Anemia
- Gastrointestinal: vomito, dolor abdominal, pancreatitis, ulcera péptica
- Osteomuscular: osteoporosis (de predominio cortical y menos frecuente de predominio trabecular), osteítis, fibrosis quística, periartrosis, pericalcificación muscular, dolor óseo, Fracturas patológicas (38,61).

Diagnóstico

Niveles de PTH elevados o inapropiadamente normales asociados a hipercalcemia, se asocian a diagnóstico de hiperparatiroidismo primario(38,61). La excepción es la hipercalcemia hipercalcémica familiar que se diferencia del hiperparatiroidismo primario mediante la bioquímica urinaria, esta entidad es una condición autosómica dominante causada por mutación en el gen que codifica el CaSR y los genes AP2S1 y GNA11; se caracteriza por una elevación modesta en el calcio sérico con unos niveles anormalmente normales de PTH. La relación de depuración calcio: creatinina sirve para distinguir hipoparatiroidismo primario de hipercalcemia hipercalcémica familiar. Un valor <0.01 es indicativo de esta última (38).

En la tabla 2 se muestra la correlación entre desordenes hereditarios asociados a hiperparatiroidismo y los genes responsables

Tabla 2. Genes asociados a desordenes hereditarios.

Desorden	Gen
MEN 1	MEN 1
MEN 2	RET
MEN 4	CD
Síndrome de Tumor mandibular + hiperparatiroidismo	CDC73
Hiperparatiroidismo aislado familiar	MEN1, CDC73, CASR, CDKN1A, CDKN2B, CDKN2C
Hiperparatiroidismo neonatal severo	CASR
Hiperparatiroidismo no sindrómico	PTH

Tomado y adaptado de: Scappaticcio L, Ansori ANM, Trimboli P. Editorial: Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14:1281731. Available from: doi:10.3389/fendo.2023.1281731

Hiperparatiroidismo secundario

Ocurre cuando las glándulas paratiroides son crónicamente estimuladas para liberar PTH como resultado de hipocalcemia. El hiperparatiroidismo secundario ocurre en el 90% de los pacientes con enfermedad renal crónica en el momento de requerir hemodiálisis. Otro mecanismo se relaciona con hiperfosfatemia, el factor de crecimiento de fibroblastos- 23, osteomalacia, inadecuado consumo de calcio y síndromes de malabsorción (62–65).

La fisiopatología resulta de la interacción entre enfermedad renal crónica e hiperplasia paratiroidea; lo que ocasiona anomalías en la excreción de fosfato, La conversión de 25- hidroxicolecalciferol a 1,25 dihidroxihidrocolecalciferol conlleva a un descenso de la absorción de calcio. Así una combinación de hiperfosfatemia y con niveles bajos de vitamina D, causan elevación de niveles de PTH. Como consecuencia de la prolongada hipocalcemia, se genera hiperplasia de células principales paratiroides que conllevan a secreción de PTH (62–65).

Hiperparatiroidismo terciario

Consiste en la sobreproducción autónoma de hormona paratiroidea a pesar de la resolución del estímulo inicial. Ocurre en el 30% de los pacientes receptores de trasplante renal, presentando hiperparatiroidismo secundario persistente y recurrente después de un periodo de resolución inicial. Sin embargo, en este tipo de pacientes existe exceso de PTH a pesar de la corrección del defecto primario y a pesar de las terapias con suplemento de calcio y calcitriol (65).

Tratamiento

Manejo quirúrgico

La paratiroidectomía es el manejo definitivo del hiperparatiroidismo primario con una tasa de éxito del 90% con bajas tasas de complicaciones (66). Donde las indicaciones quirúrgicas son:

- Hiperparatiroidismo primario sintomático: la cirugía paratiroidea es la terapia definitiva para pacientes sintomáticos mejorando calidad de vida y reducción de riesgo de muerte, mediante reducción de riesgo de nefrolitiasis, mejoría en densidad ósea, y reducción del riesgo de fractura (66,67).
- Hiperparatiroidismo primario asintomático: concentración de calcio sérico mayor de 0,25 mmol/L (1 mg dl), tasa de filtrado glomerular < 60 cc min m², nefrolitiasis, nefrocalcinosis, calcio urinario de 24 horas >10 mmol/día (400 mg en 24 horas), edad menor de 50 años, densidad ósea con un T score debajo de 2,5, hiperparatiroidismo primario recurrente, hiperparatiroidismo primario recurrente asociado a MEN 1, MEN 2, cáncer paratiroideo, imposibilidad de vigilancia médica o cirugía solicitada por paciente (66,67).

El abordaje estándar es la exploración cervical bilateral con la identificación de las 4 glándulas paratiroideas, donde la aproximación unilateral se debe emplear en caso de presentar adenoma solitario. Para localizar glándulas anormales paratiroideas se emplea Tecnecio 99 con una sensibilidad del 90%, porcentaje que aumenta hasta 98% una vez empleado una tomografía de emisión de positrones (66,67).

Manejo Médico

Aunque el hiperparatiroidismo primario se manifiesta con hipercalcemia leve, algunas condiciones que se manifiestan con hipercalcemia severa pueden comprometer la vida del paciente (6). Estas condiciones son el hiperparatiroidismo de novo y la malignidad. Se recomiendan las siguientes medidas:

- Evitar factores que precipiten la hipercalcemia como tiazídicos, litio, deshidratación, reposo en cama y dieta alta en calcio.
- Ejercer actividad física reduciendo la resorción ósea
- Mejorar hidratación
- Uso de diurético de asa (furosemida) reduciendo el riesgo de nefrolitiasis, limitando la reabsorción de calcio y mejorando su excreción.
- Vigilar las concentraciones de magnesio y de potasio que pueden ser depletados por manejo diurético.
- Ingesta moderada de calcio (1000 a 1200 g día) y Consumo de vitamina D (400 – 600 UI día) ya que en depleción de ellos se estimula la secreción de PTH.
- Los esteroides no son útiles en la hipercalcemia inducida por hiperparatiroidismo, pero puede ser efectiva en mieloma múltiple, o hipercalcemia inducida por producción de vitamina D exógena o endógena.
- Los Bifosfonatos (análogos del pirofosfato) se recomiendan en pacientes con hiperparatiroidismo primario y osteoporosis, se unen a la hidroxiapatita y actúan como un gran inhibidor de la resorción ósea, siendo la terapia de elección en pacientes con hipercalcemia relacionada a malignidad. El Alendronato mejorando la densidad mineral ósea disminuyendo la resorción ósea en paciente con hipoparatiroidismo primario leve, aunque los efectos sobre el calcio sérico son inconsistentes.
- Puede manejarse con calcitonina la cual también reduce la resorción ósea aumentando la excreción renal de calcio, sin embargo, puede ocurrir taquifilaxia después de varios días de manejo.
- Otras terapias más agresivas incluyen la terapia de remplazo renal como hemodiálisis, o diálisis peritoneal, siendo ambas muy efectivas reduciendo los niveles de calcio (12,61,68).

Manejo crónico

- Cincalcet: es un agente calciomimético que se liga al CaSR de las células paratiroideas resultando en una secreción disminuida de PTH. En algunos estudios se encuentra que las concentraciones de calcio mejoran en un 73% con una reducción leve de la PTH (7,6%), y normalización de los niveles de calcio en un 80% en un seguimiento de 5 años. Sin embargo, no debe ser empleado de forma aguda, debido a la intolerancia a la vía oral que pudiesen presentar los pacientes en los primeros días de manifestación clínica (12,61,68–70).
- En mujeres postmenopáusicas, un estudio pequeño mostró que Raloxifeno a razón de 60 mg día reduce la concentración de calcio sérico en 8 semanas, 4 semanas después de su suspensión los niveles de calcio y PTH no se alteraron (71). Algunas complicaciones asociadas son la hipercalcemia, cuyo resumen terapéutico se observa en la tabla 3.

Tabla 3. Manejo de hipercalcemia.

Agente	Mecanismo	(t) Inicio de acción	(t) Duración
Cloruro de sodio 0,9%: 2 – 4 litros IV	Restauración de volumen y excreción de calcio urinario	Inmediato u horas	2 – 3 días
Diurético de asa: Furosemida: 40 mg IV/VO día	Aumenta la excreción de calcio, inhibe la resorción	Horas	Durante respectiva terapia
Calcitonina: 4 – 8 U/ kilo de Superficie corporal cada 4 – 6 horas	Inhibe resorción ósea	4 – 6 horas	48-72 horas
Bifosfonatos Alendronato: 10 mg día o 70 mg semana Pamidroato: 60 – 90 mg en 2 horas Ácido Zolendrónico: 3 mg IV en 15 minutos	Inhibe la actividad osteoclástica	24 – 72 horas	2 - 4 semanas
Glucocorticoides: 200 – 400 mg IV día por 5 días	Reduce la absorción intestinal de calcio. Limita la conversión de calcidiol a calcitriol	7 días	1 semana
Cincalcet	Interactúa con CaSR	3 días	Durante respectiva terapia
Diálisis	Reduce concentración de calcio	Horas	Durante respectiva terapia

Tomado y adaptado de: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism--a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2013;57(6):406–24. Available from: doi:10.1590/S0004-27302013000600002

CONCLUSIONES

Las emergencias médicas relacionadas con trastornos de la glándula paratiroides y del metabolismo del calcio cubren un espectro heterogéneo de patologías que tienen un impacto significativo en la salud ósea y la homeostasis del calcio. El hipoparatiroidismo, caracterizado por una hipofunción de la glándula paratiroides y la posterior hipocalcemia, se manifiesta por síntomas polimórficos, que incluyen convulsiones, arritmias, laringoespasmos, miopatías y otros. El abordaje terapéutico varía en función de la etiología y gravedad de la enfermedad e incluye tanto la suplementación con calcio y vitamina D en los casos leves como procedimientos quirúrgicos o hemodiálisis en situaciones críticas. La atención especializada y el conocimiento profundo de estas organizaciones son necesarios para brindar una atención efectiva en una variedad de entornos clínicos, desde unidades de cuidados intensivos hasta servicios de emergencia y hospitales, destacando la relevancia de la formación médica en esta área de la endocrinología y el metabolismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Emkey RD, Emkey GR. Calcium Metabolism and Correcting Calcium Deficiencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2012;41(3):527–56. Available from: doi:10.1016/j.ecl.2012.04.019
- Cashman K.D.*. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr* [Internet]. 2002;87(6):169–77. Available from: doi:10.1079/bjnbjn/2002534
- Slovik DM. The vitamin D endocrine system, calcium metabolism, and osteoporosis. *Spec Top Endocrinol Metab* [Internet]. 1983;5:83–148. Available from: pmid:6367121
- Strath LJ, Hernandez PV, Nodarse CL, Johnson AJ, Edberg JD, Fillingim RB, et al. Clinical vitamin D levels are associated with insular volume and inferior temporal gyrus white matter surface area in community-dwelling individuals with knee pain. *Front Neurosci* [Internet]. 2022;16. Available from: doi:10.3389/fnins.2022.882322
- Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: Concerted interplay of new regulators. *Ann Med* [Internet]. 2008;40(2):82–91. Available from: doi:10.1080/07853890701689645
- Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res* [Internet]. 2016;4:16041. Available from: doi:10.1038/boneres.2016.41
- Shkempi B, Huppertz T. Calcium absorption from food products: Food matrix effects. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(1):14010180. Available from: doi:10.3390/nu14010180
- Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS. Gastrointestinal Absorption of Calcium from Milk and Calcium Salts. *N Engl J Med* [Internet]. 1987;317(9):532–6. Available from: doi:10.1056/nejm198708273170903
- Scholz-Ahrens KE, Ahrens F, Barth CA. Nutritional and health attributes of milk and milk imitations. *Eur J Nutr* [Internet]. 2020;59(1):19–34. Available from: doi:10.1007/s00394-019-01936-3
- Chen X, Li H, Ma Y, Jiang Y. Calcium Phosphate-Based Nanomaterials: Preparation, Multifunction, and Application for Bone Tissue Engineering. *Molecules* [Internet]. 2023;28(12). Available from: doi:10.3390/molecules28124790
- Ross AJ. Parathyroid surgery in children. *Prog Pediatr Surg* [Internet]. 1991;26:48–59. Available from: doi:10.1007/978-3-642-88324-8_7
- Chang WTW, Radin B, McCurdy MT. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2014;32(2):349–66. Available from: doi:10.1016/j.emc.2013.12.006
- Bahlas S, Mushtaq Ahmed M. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Life Sci J* [Internet]. 2014;11(10):362–9. Available from: doi:10.1079/phn2001140
- Courbebaisse M, Souberbielle JC. Phosphocalcic metabolism: Regulation and explorations. *Nephrol Ther* [Internet]. 2011;7(2):118–38. Available from: doi:10.1016/j.nephro.2010.12.004
- Weaver CM, Peacock M. Calcium. *Adv Nutr* [Internet]. 2019;10(3):546–8. Available from: doi:10.1093/advances/nmy086
- Rosa RG, Barros AJ, De Lima AR, Lorenzi W, Da Rosa RR, Zambonato KD, et al. Mood disorder as a manifestation of primary hypoparathyroidism: A case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2014;8(1):8–11. Available from: doi:10.1186/1752-1947-8-326
- Bilezikia JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;105(6):2020. Available from: doi:10.1210/clinem/dgaa113
- Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. *Front Horm Res* [Internet]. 2018;51:109–26. Available from: doi:10.1159/000491042
- Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;26(4):517–22. Available from: doi:10.1016/j.beem.2012.01.004
- Wang O, Xing XP, Meng XW, Xia WB, Li M, Jiang Y, et al. Treatment of hypocalcemia caused by hypoparathyroidism or pseudohypoparathyroidism with domestic-made calcitriol: A prospective and self-controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2009;122(3):279–83. Available from: doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.03.008
- Edafe O, Balasubramanian SP. Incidence, prevalence and risk factors for post-surgical hypocalcaemia and hypoparathyroidism. *Gland Surg* [Internet]. 2017;6(Suppl 1):S59–68. Available from: doi:10.21037/g.2017.09.03
- Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* [Internet]. 2014;101(4):307–20. Available from: doi:10.1002/bjs.9384
- Lukinović J, Bilić M. Overview of thyroid surgery complications. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2020;59(Suppl1):81–6. Available from: doi:10.20471/acc.2020.59.s1.10
- Wartofsky L, Van Nostrand D, Burman KD. Overt and “subclinical” hypothyroidism in women. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2006;61(8):535–42. Available from: doi:10.1097/01.ogx.0000228778.95752.66
- Wier FA, Farley CL. Clinical Controversies in Screening Women for Thyroid Disorders During Pregnancy. *J Midwifery Women’s Heal* [Internet]. 2006;51(3):152–8. Available from: doi:10.1016/j.jmwh.2005.11.007
- Newman K, Walthall L. A Case of Thyroid Storm Caused by Thyroiditis. *J Investig Med High Impact Case Reports* [Internet]. 2022;10:2022. Available from: doi:10.1177/23247096221129468
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2013;28(11):2277–85. Available from: doi:10.1002/jbmr.1979
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism-Risk of fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014;29(11 S1):2504–10. Available from: doi:10.1002/jbmr.2273
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;101(6):2284–99. Available from: doi:10.1210/jc.2015-3908
- Belge H, Dahan K, Cambier JF, Benoit V, Morelle J, Bloch J, et al. Clinical and mutational spectrum of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome. *Nephrol Dial Transplant* [Internet].

- 2017;32(5):830–7. Available from: doi:10.1093/ndt/gfw271
31. Rogers A, Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Gorvin CM, Cranston T, et al. Mutational analysis of the Adaptor Protein 2 Sigma Subunit (AP2S1) gene: Search for Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 3 (ADH3). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;99(7). Available from: doi:10.1210/jc.2013-3909
 32. Thakker R V. Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet* [Internet]. 2001;357(9261):974–6. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(00)04254-9
 33. Miyata I, Yoshikawa H, Kurokawa N, Kanno KI, Hayashi Y, Eto Y. A neonatal case of autosomal dominant hypoparathyroidism without mutation of the CASR gene. *Clin Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2008;17(1):17–22. Available from: doi:10.1297/cpe.17.17
 34. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, et al. Mutations Affecting G-Protein Subunit α 11 in Hypercalcemia and Hypocalcemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(26):2476–86. Available from: doi:10.1056/nejmoa1300253
 35. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker R V., Hannan FM, Clarke BL, Reijnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3:17055. Available from: doi:10.1038/nrdp.2017.55
 36. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Reijnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: Present and future. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;101(6):2313–24. Available from: doi:10.1210/jc.2015-3910
 37. Promberger R, Ott J, Kober F, Karik M, Freissmuth M, Hermann M. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid* [Internet]. 2011;21(2):145–50. Available from: doi:10.1089/thy.2010.0067
 38. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(2):115–25. Available from: doi:10.1038/nrendo.2017.104
 39. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: Literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2013;8(1):2013. Available from: doi:10.1186/1750-1172-8-156
 40. Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, Marsala SZ. Fahr's syndrome and clinical correlation: A case series and literature review. *Folia Neuropathol* [Internet]. 2016;54(3):282–94. Available from: doi:10.5114/fn.2016.62538
 41. Lee YJ, Park S, Kim YW, Park KM, Kim IH, Park JH, et al. A Case of Seizure Revealing Fahr's Syndrome with Primary Hypoparathyroidism. *Am J Case Rep* [Internet]. 2018;19:1430–3. Available from: doi:10.12659/AJCR.913382
 42. Calili DK, Mutlu NM, Titz APM, Akcaboy ZN, Aydin EM, Turan İÖ. Unexplained neuropsychiatric symptoms in intensive care: A Fahr syndrome case. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2016;66(8):1029–31. Available from: pmid:27524543
 43. Kalampokini S, Georgouli D, Dadouli K, Ntellas P, Ralli S, Valotassiou V, et al. Fahr's syndrome due to hypoparathyroidism revisited: A case of parkinsonism and a review of all published cases. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2021;202:106514. Available from: doi:10.1016/j.clineuro.2021.106514
 44. El Hechmi S, Bouhleb S, Melki W, El Hechmi Z. Trouble psychotique secondaire à un syndrome de Fahr: à propos d'une observation. *Encephale* [Internet]. 2014;40(3):271–5. Available from: doi:10.1016/j.encep.2013.04.012
 45. Zavatta G, Clarke BL. Challenges in the management of chronic hypoparathyroidism. *Endocr Connect* [Internet]. 2020;9(10):R229–40. Available from: doi:10.1530/EC-20-0366
 46. Monis EL, Mannstadt M. Hypoparathyroidism-disease update and emerging treatments. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2015;76(2):84–8. Available from: doi:10.1016/j.ando.2015.03.009
 47. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2017;7(JAN):3389. Available from: doi:10.3389/fendo.2016.00172
 48. Zhang H, Yang L, Xie J, Zhao M, Liu X. Hypocalcemic cataract secondary to idiopathic hypoparathyroidism in an adolescent. *J Int Med Res* [Internet]. 2023;51(8):2023. Available from: doi:10.1177/03000605231193820
 49. Kim ES, Keating GM. Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84): A Review in Hypoparathyroidism. *Drugs* [Internet]. 2015;75(11):1293–303. Available from: doi:10.1007/s40265-015-0438-2
 50. Marcucci G, Della Pepa G, Brandi ML. Drug safety evaluation of parathyroid hormone for hypocalcemia in patients with hypoparathyroidism. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017;16(5):617–25. Available from: doi:10.1080/14740338.2017.1311322
 51. Hadedeya D, Kay J, Attia A, Omar M, Shalaby M, Youssef MR, et al. Effect of postsurgical chronic hypoparathyroidism on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg* [Internet]. 2021;10(10):3007–19. Available from: doi:10.21037/gs-21-181
 52. Scappaticcio L, Ansori ANM, Trimboli P. Editorial: Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14:1281731. Available from: doi:10.3389/fendo.2023.1281731
 53. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10116):168–78. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(17)31430-7
 54. Madkhali T, Alhefthi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Turkish J Surg* [Internet]. 2016;32(1):58–66. Available from: doi:10.5152/UCD.2015.3032
 55. Jha S, Simonds WF. Molecular and Clinical Spectrum of Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Rev* [Internet]. 2023;44(5):779–818. Available from: doi:10.1210/endo/bnad009
 56. Cordellat IM. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario? *Reumatol Clin* [Internet]. 2012;8(5):287–91. Available from: doi:10.1016/j.reuma.2011.06.001
 57. Burke JF, Chen H, Gosain A. Parathyroid conditions in childhood. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2014;23(2):66–70. Available from: doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.03.003
 58. Al-Azem H, Aliya K. Primary hyperparathyroidism. *C Can Med Assoc J* [Internet]. 2011;183(10):90675. Available from: doi:10.1503/cmaj.090675
 59. Fisher SB, Perrier ND. Incidental Hypercalcemia and the Parathyroid. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2018;226(6):1181–9.

- Available from: doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.022
60. Egan RJ, Scott-Coombes DM. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;32(6):847–59. Available from: doi:10.1016/j.beem.2018.12.001
 61. Turner JJO. Hypercalcaemia - Presentation and management. *Clin Med J R Coll Physicians London* [Internet]. 2017;17(3):270–3. Available from: doi:10.7861/clinmedicine.17-3-270
 62. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2005;353(1-2):1–12. Available from: doi:10.1016/j.cccn.2004.10.003
 63. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2009;89(5):1227–39. Available from: doi:10.1016/j.suc.2009.06.011
 64. Weber KJ, Misra S, Lee JK, Wilhelm SW, DeCresce R, Prinz RA. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success. *Surgery* [Internet]. 2004;136(6):1154–9. Available from: doi:10.1016/j.surg.2004.05.060
 65. Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, Duh QY, Hazzan M, Noel C, et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* [Internet]. 2006;140(6):990–9. Available from: doi:10.1016/j.surg.2006.06.039
 66. Banu S, Batool S, Sattar S, Masood MQ. Malignant and Non-Malignant Causes of Hypercalcemia: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus* [Internet]. 2021;13(6). Available from: doi:10.7759/cureus.15845
 67. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism--a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2013;57(6):406–24. Available from: doi:10.1590/S0004-27302013000600002
 68. Rajput S, Dutta A, Rajender S, Mithal A, Chattopadhyay N. Efficacy of antiresorptive agents bisphosphonates and denosumab in mitigating hypercalcemia and bone loss in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14. Available from: doi:10.3389/fendo.2023.1098841
 69. Balfour JAB, Scott LJ. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs* [Internet]. 2005;65(2):271–81. Available from: doi:10.2165/00003495-200565020-00007
 70. Broulík PD, Broulíková K. Raloxifen prevents bone loss in castrated male mice. *Physiol Res* [Internet]. 2007;56(4):443–7. Available from: doi:10.33549/physiolres.931003
 71. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015;11:1779–88. Available from: doi:10.2147/TCRM.S83681

